

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucrative use.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all the authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on:
facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

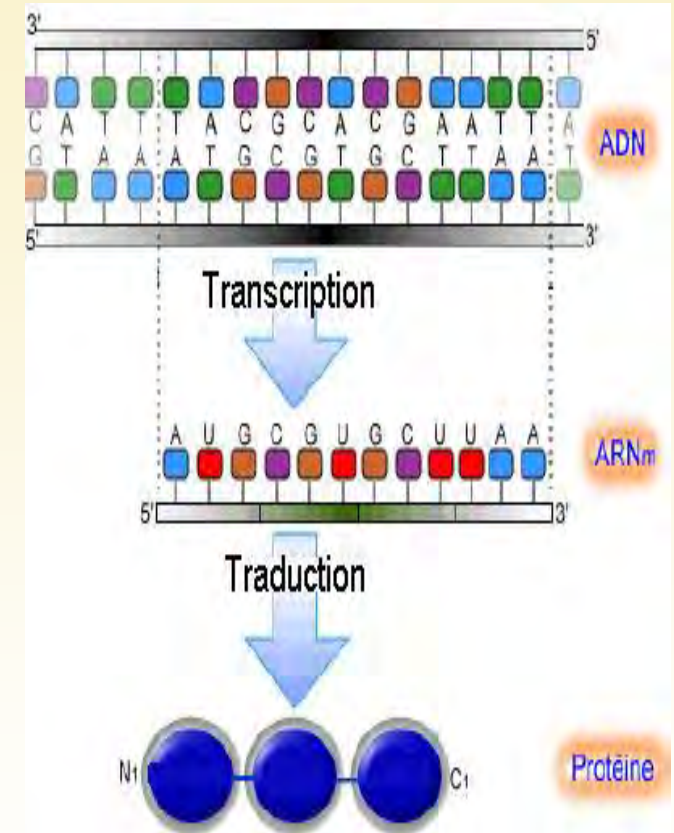
Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

1^{ère} ANNEE MEDECINE

LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES



Enseignante :Dr OUABBOU. Z

Année universitaire :2016/2017

La synthèse des protéines

A- La transcription

Introduction

I- Définition

II- Structure d'un gène

III- Les caractéristiques générales

III-1- Le matériel nécessaire

III-2- La méthode

IV-Processus de transcription chez les procaryotes

IV-1-Initiation

IV-2- Élongation

IV-3- Terminaison

IV-4-Maturation des transcrits primaires

V-Processus de transcription chez les eucaryotes

Différences procaryotes –eucaryotes

V-1- Les ARN-polymérases eucaryotes

V-2-Promoteur minimum et régions régulatrices

V-3- Complexe protéique nécessaire à la transcription

V-4- Maturation des transcrits primaires

a) Addition de la coiffe en 5' (ou capping)

b) Poly-adénylation en 3' par la poly-A polymérase

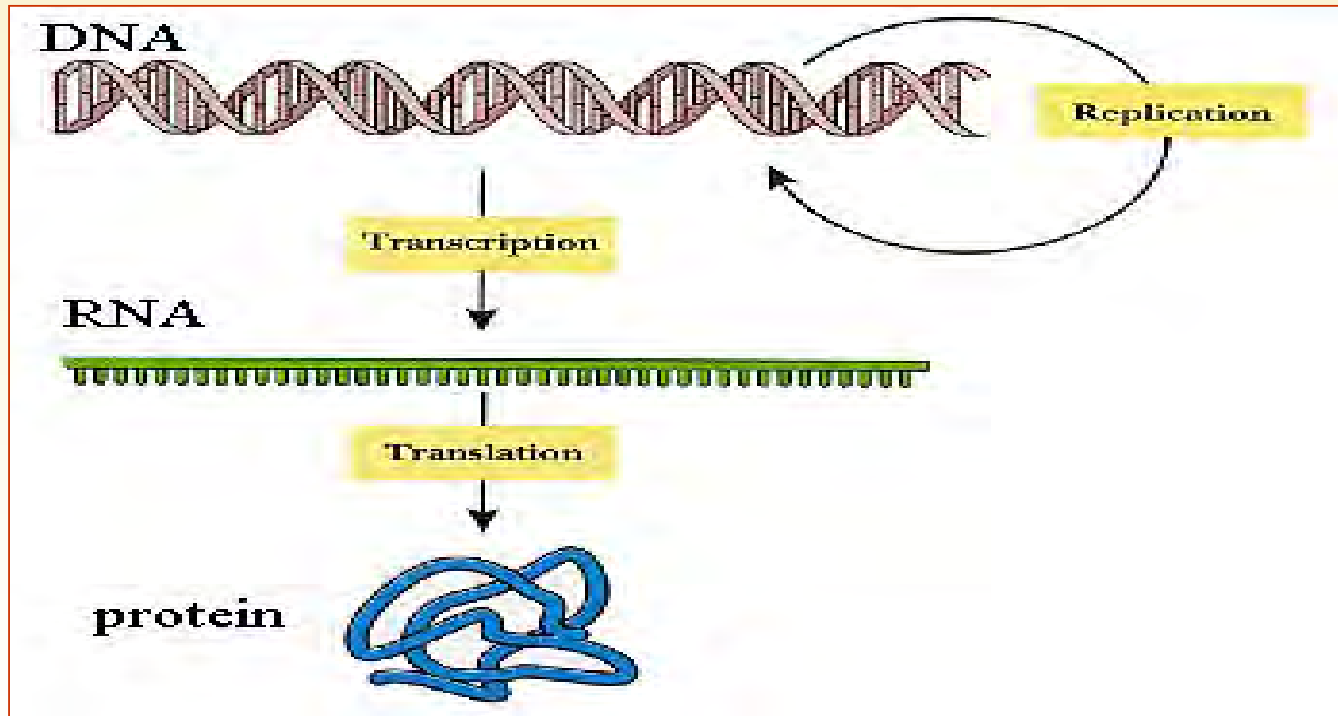
c) Excision des introns et épissage des exons (ou splicing)

d) L'épissage alternatif

Conclusion

Introduction

Le dogme central de la biologie moléculaire



Le flux de l'information génétique est unidirectionnel

L'expression génique se fait en 2 étapes

A- La transcription

Information : dans le noyau (sous forme d'ADN)

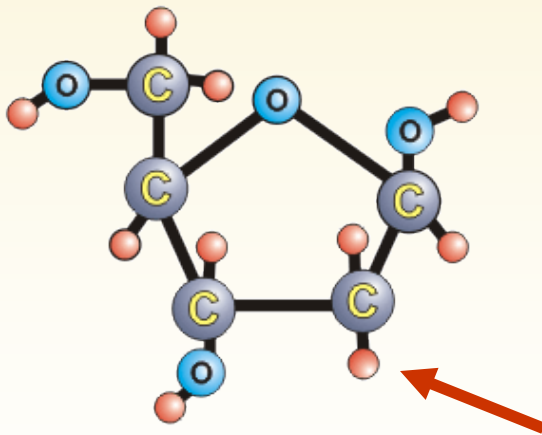
Synthèse des protéines : dans le cytoplasme (au niveau des ribosomes du reticulum endoplasmique)

L'ADN ne sort pas du noyau. L'information passe au cytoplasme sous forme d'une copie : l'ARN.

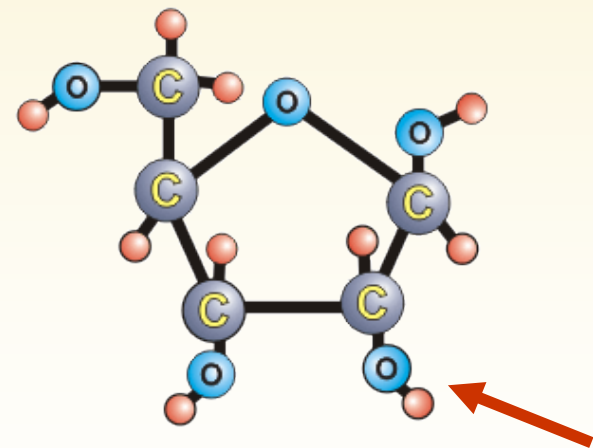
ARN = Acide RiboNucléique

ARN diffère de l'ADN:

Sucre des nucléotides = **ribose** et non désoxyribose comme dans l'ADN d'où le nom ARN, acide **ribonucléique**.

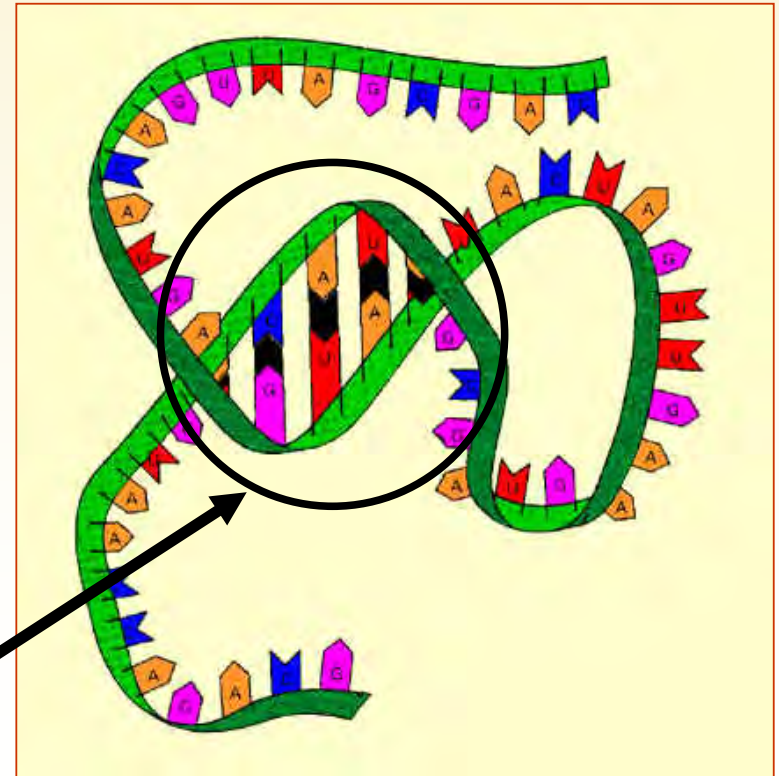
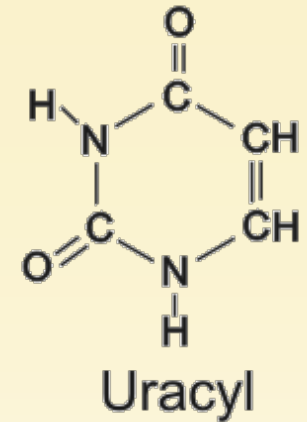


Désoxyribose



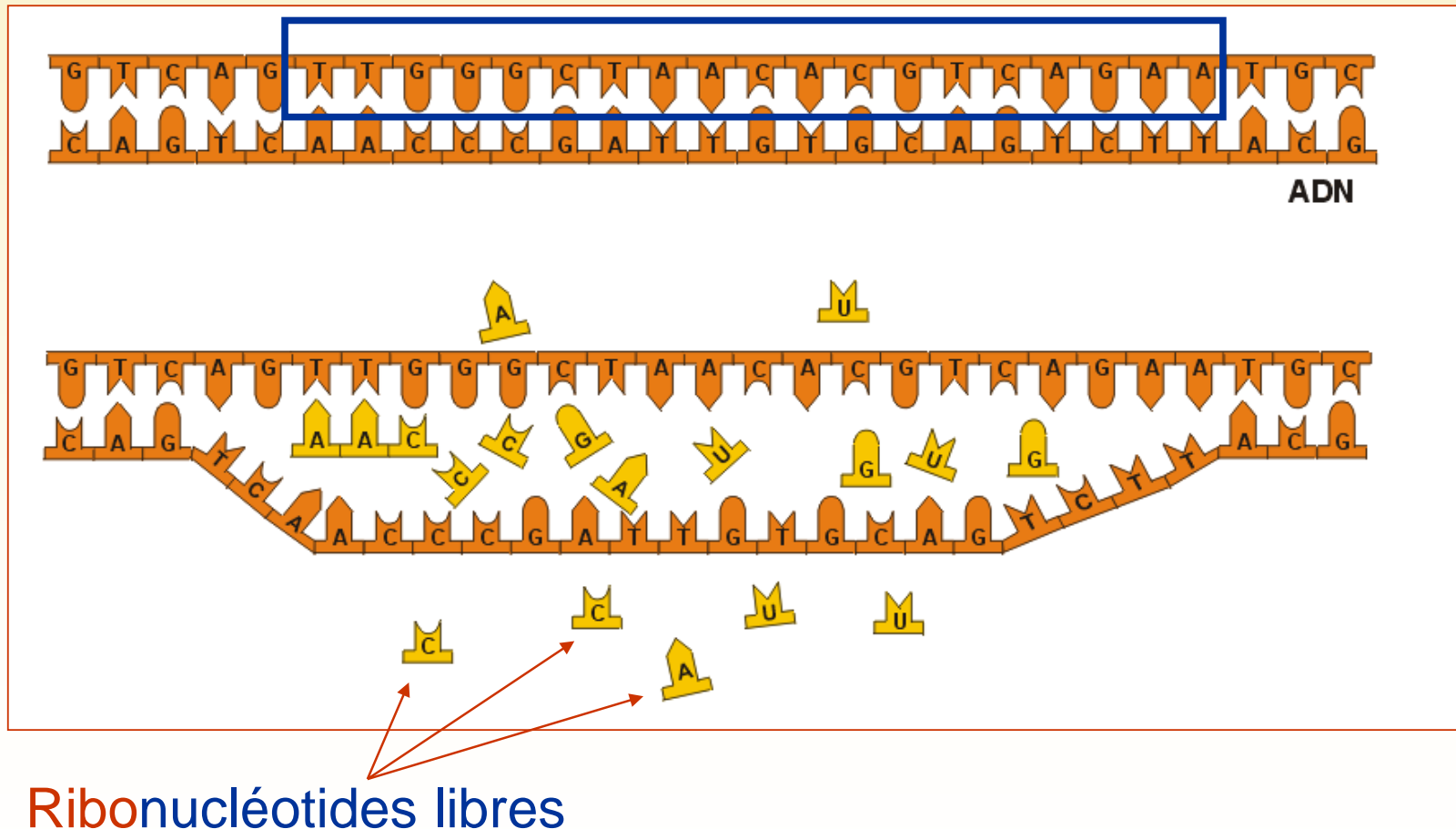
Ribose

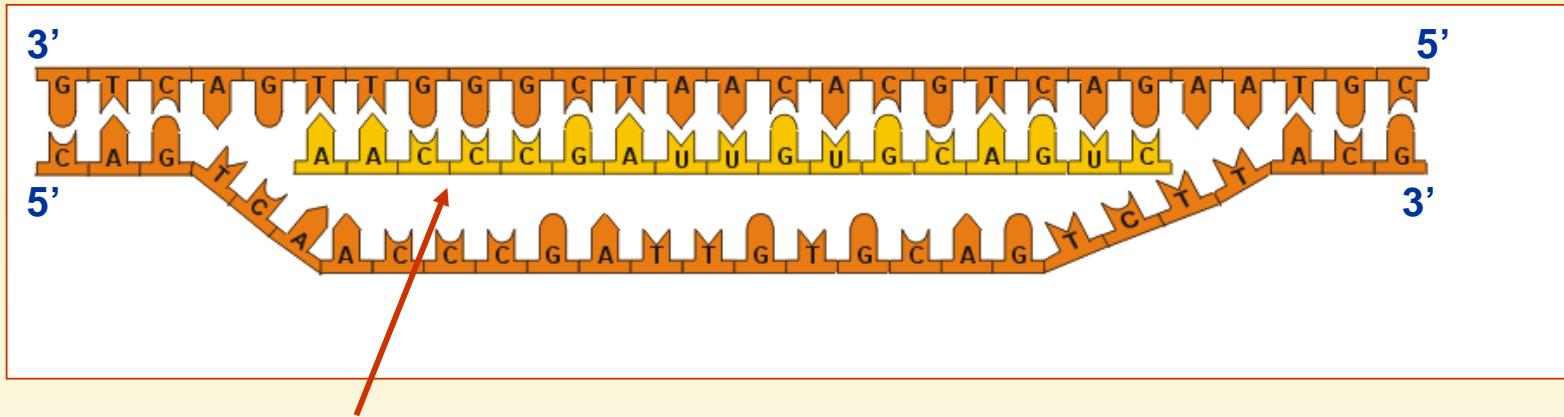
- La base azotée thymine (T) remplacée par **Uracyl** (U) (U peut s'apparier à A)
- Une seule chaîne de nucléotides
- Molécules plus courtes et plus instables que l'ADN



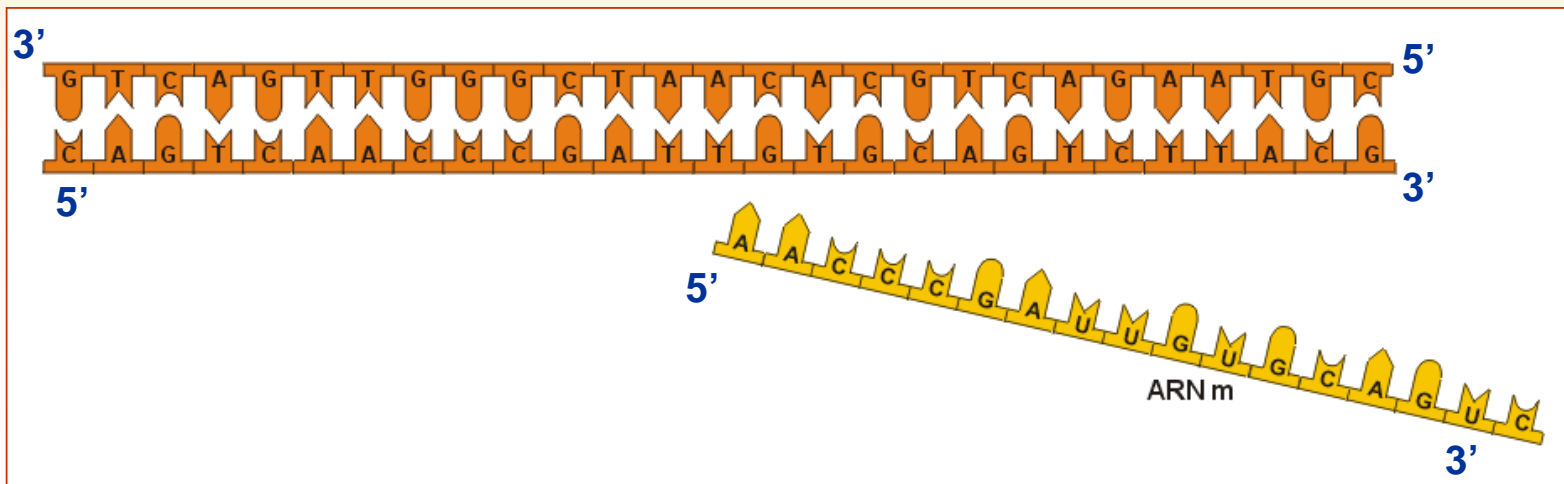
Certains segments de l'ARN peuvent s'apparier s'ils sont complémentaires

Première étape de la synthèse d'une protéine = copie du gène (ADN) en une molécule d'ARN = **transcription**





Copie du gène en ARN = **ARNm** (*ARN messenger*)

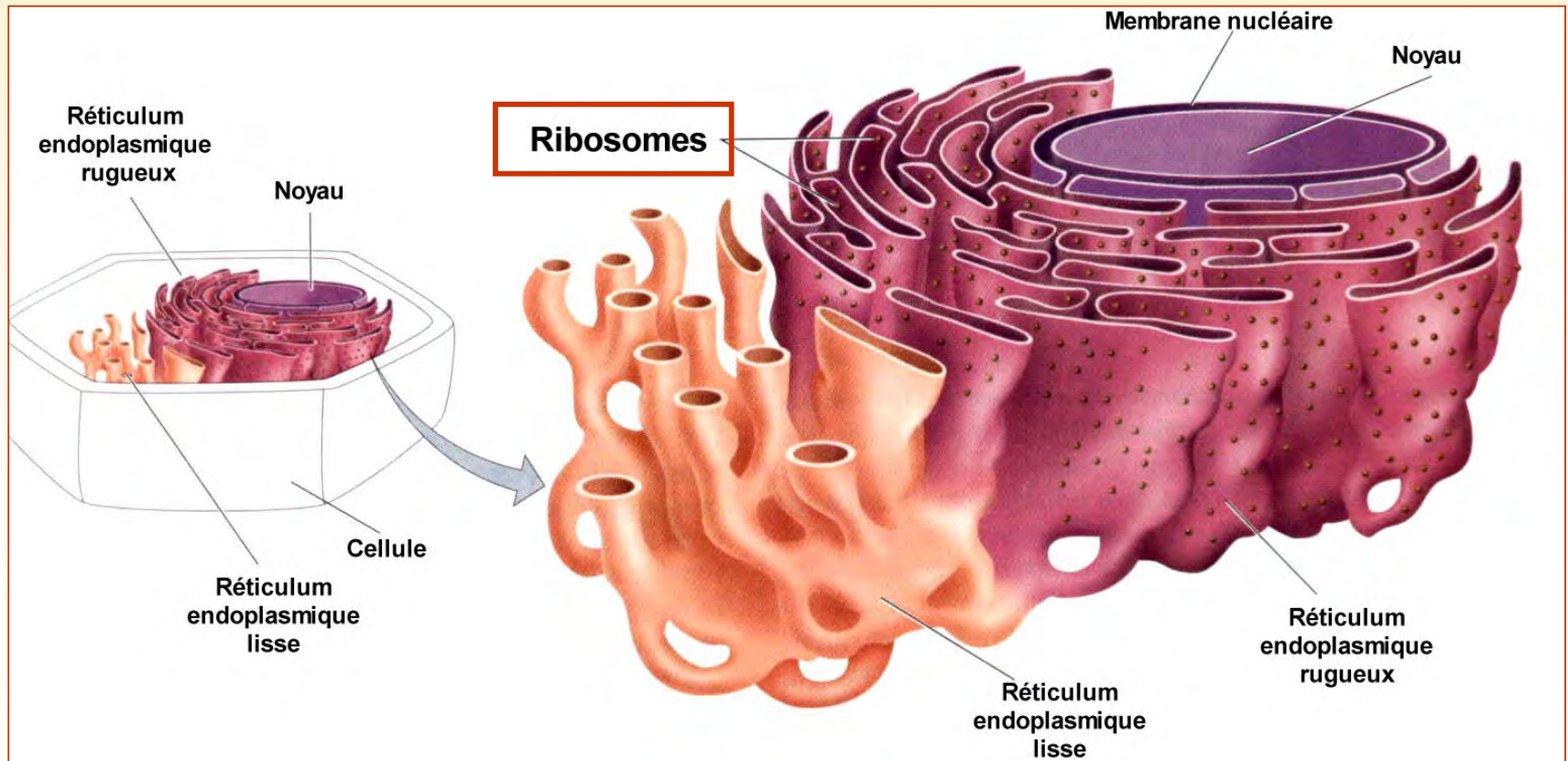


L'ARNm se détache et la molécule d'ADN se referme

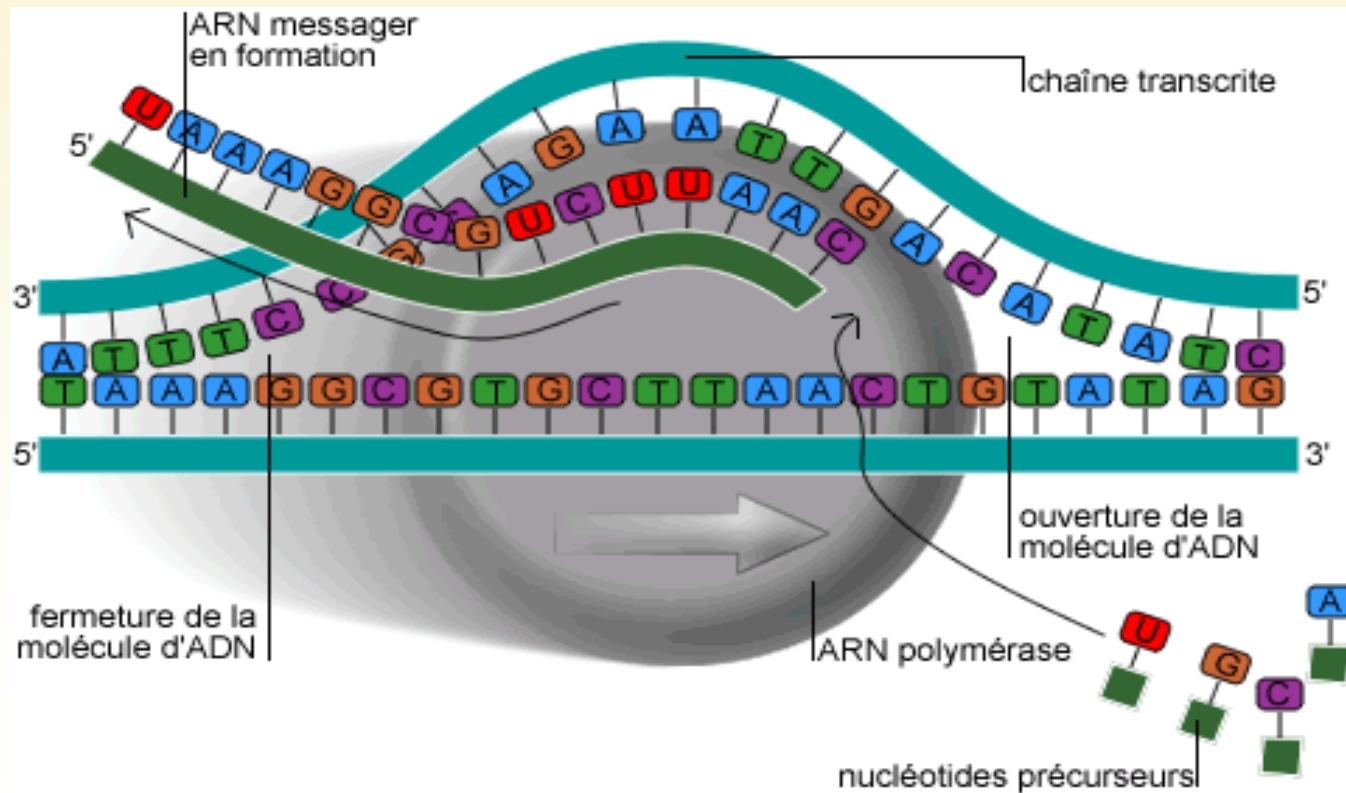
L'ARN m = cytoplasme = traduction

B- La traduction

La synthèse de la protéine (assemblage des acides aminés) se fait au niveau des **ribosomes**



A- TRANSCRIPTION



Introduction

protéine passe par l'intermédiaire d'une macromolécule représentée par **l'acide ribonucléique (ARN)**.

La synthèse d'ARN est le résultat d'un phénomène appelé **transcription** : un phénomène enzymatique (ARN polymérase) qui convertit l'information génétique d'un segment d'ADN (gène) en un brin d'ARN complémentaire .

Dans ce chapitre on s'intéresse aux :

Éléments nécessaires à cette synthèse ,

- ✓ **Au mécanisme réactionnel;**
- ✓ **Différentes étapes qui aboutissent à une molécule d'ARN qualitativement et quantitativement fonctionnelle.**

I- Définition

- La **transcription** est la synthèse d'ARN(s) à partir d'ADN :
 - ✓ ARN m , qui sont traduits en protéines
 - ✓ ARN t et ARN r , qui ne codent pas pour la synthèse de protéine , mais participe à cette synthèse .

- **Tout l'ADN d'un génome n'est pas transcrit : seules les séquences codantes le sont , les séquences non codantes ne l'étant pas .**

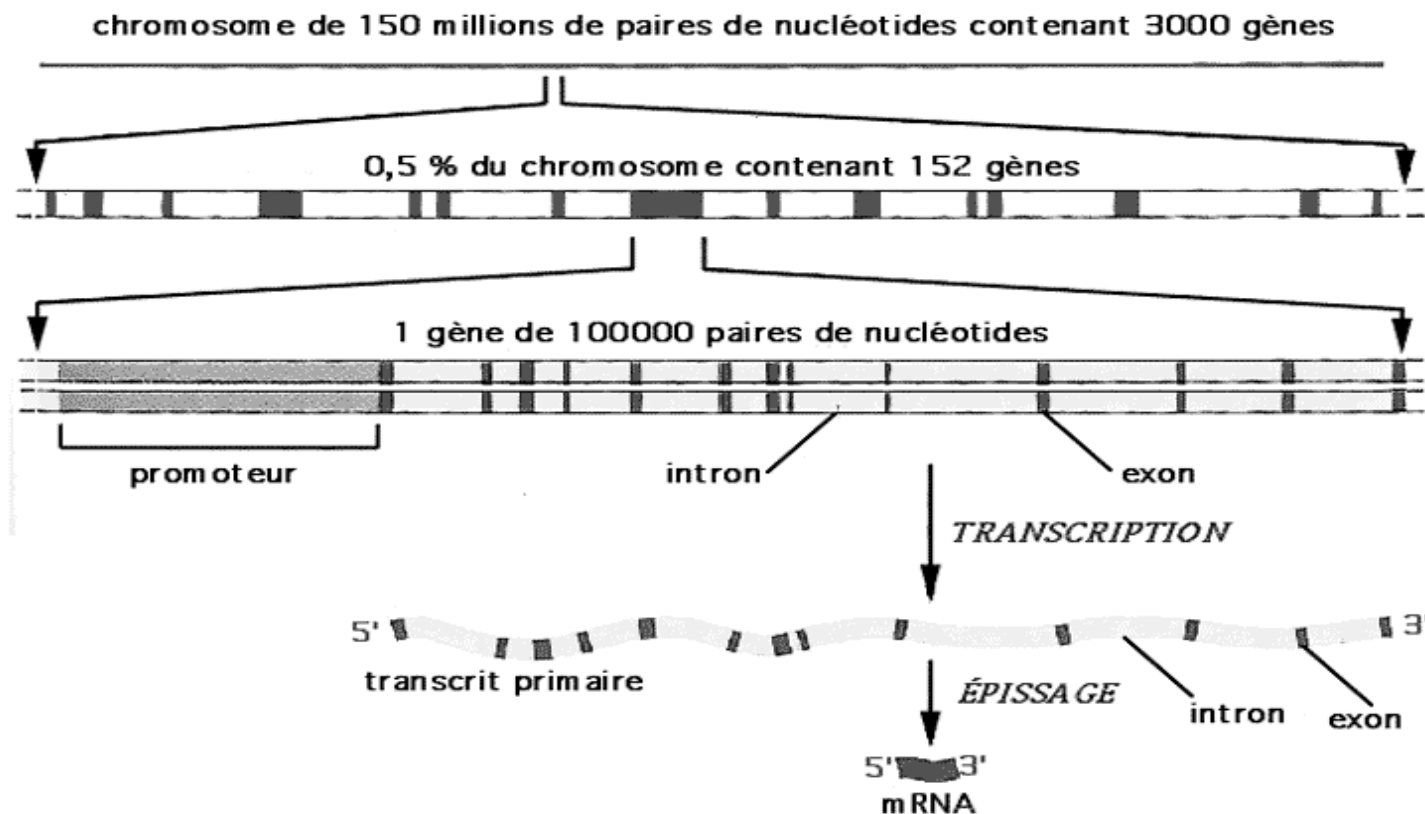
II-Structure d'un gène

- Le gène (ou **cistron**) est un segment d'ADN qui constitue l'unité d'expression menant à la formation d'un produit fonctionnel qui peut être sous la forme d'ARN ou de polypeptide.
- Un gène est composé de 4 éléments essentiels :
 - ✓ Le promoteur: ARNp – Protéines régulatrices
 - ✓ Les exons: ADN codant
 - ✓ Les introns :ADN non codant (eucaryotes)
 - ✓ Le terminateur
- Le morcellement des gènes est spécifique aux eucaryotes.
- Chez les procaryotes plusieurs gènes peuvent faire partie d'une même unité de transcription, on parle d'unité **polycistronique** dont l'exemple le plus classique est l'opéron lactose (cf. chapitre de régulation de l'expression des gènes).

II- Structure d'un gène

- Chez les eucaryotes les unités de transcription sont **monocistronique** (exception chez certains vertébrés).
- Les gènes eucaryotes sont départagés dans 3 classes :
- Les **gènes de classe 1** ont comme produits des ARNr. Ils sont répétés en tandem et séparés par des espaces inter-géniques.
- Les **gènes de classe 2** ont comme produits des protéines.
- Les **gènes de classe 3** ont comme produits des ARNt, les ARNr 5S et les petits ARN

II- Structure d'un gène



III- Les caractéristiques générales

III-1- Le matériel nécessaire

1 Une matrice

- ADN simple brin spécifiant le nucléotide à ajouter .

2 Des 5'-ribonucléotides (ATP,UTP,CTP,GTP)

- Apportent à la fois:
 - Le substrat : nucléoside monophosphate
 - L'énergie : pour la synthèse de la liaison internucléotidique (la réaction est rendue irréversible par l'hydrolyse de pyrophosphate = ppi par une pyrrophosphataser)

3 ARN polymérases ADN – dépendantes

4 Facteur sigma

5 Facteurs de transcription

II-2- La méthode

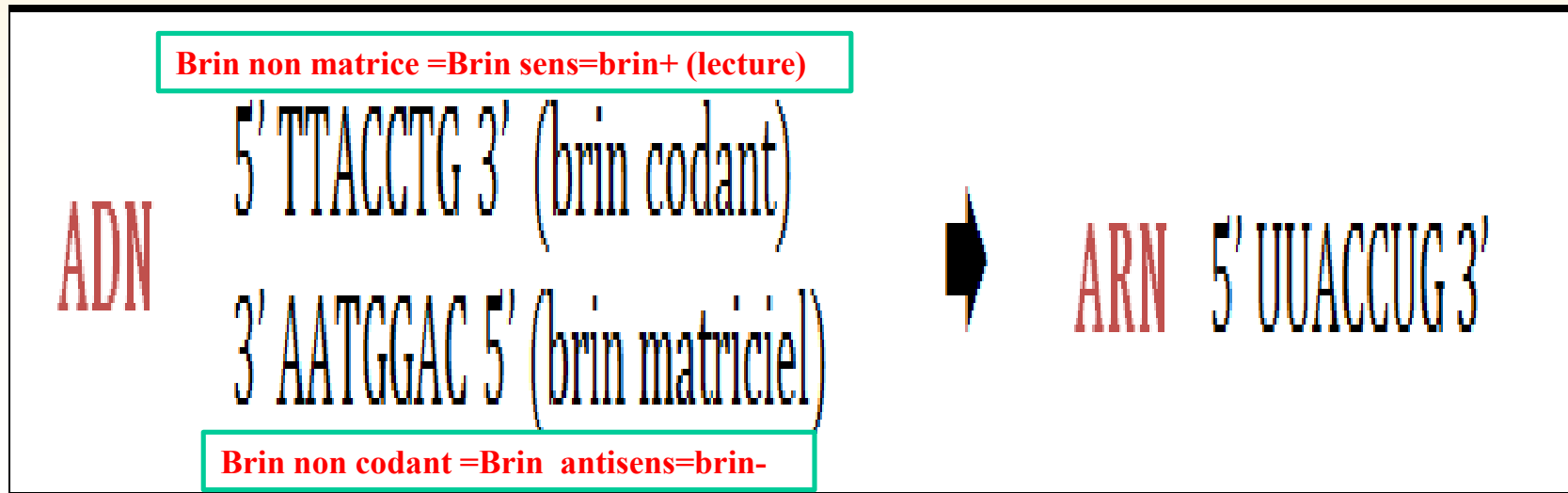
- Seul l'un des deux brins d'une molécule d'AND est transcrit ; mais selon le gène , ce n'est pas toujours le même qui est transcrit au long d'une molécule d'AND .

- Par convention:

Toute séquence est lue dans le sens 5'-3' sur le brin sens .

On désigne par + la position du premier nuc transcrit et par – celle du dernier nucléotide du promoteur .

-



➤ **La chaine d'ARN est toujours synthétisée:**

- 1 Dans le sens 5'vers 3'
- 2 De façon complémentaire (A/U, C/G)
- 3 De façon antiparallèle : le brin matrice d'AND est lu dans le sens 3'vers5'
- 4 La transcription se déroule en 3 grandes étapes :
 - Initiation
 - Elongation
 - Terminaison

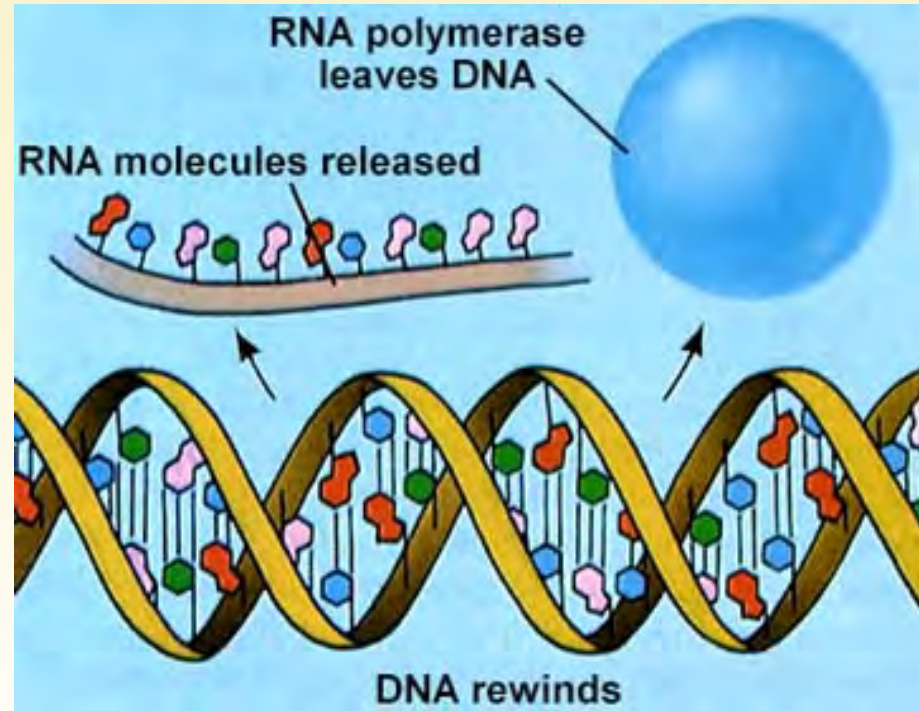
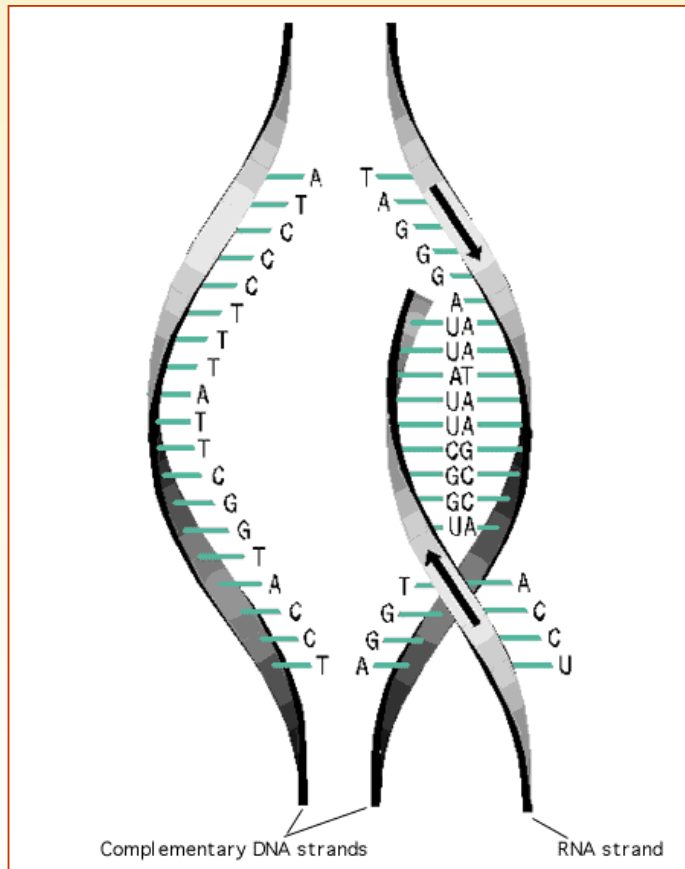
IV- Transcription chez les procaryotes

- **Initiation**
- **Élongation**
- **Terminaison**
- **Maturation des transcrits primaires**

1- Initiation

- ❖ Chez les procaryotes , c'est une ARN polymérase unique qui transcrit tous les types d'ARN
- ❖ Cet enzyme , et un facteur d'initiation sigma , se lie à l'AND au niveau du promoteur .

L'ARN polymérase-ADN dépendante



Vitesse de la synthèse
~ 60 nucléotides / s

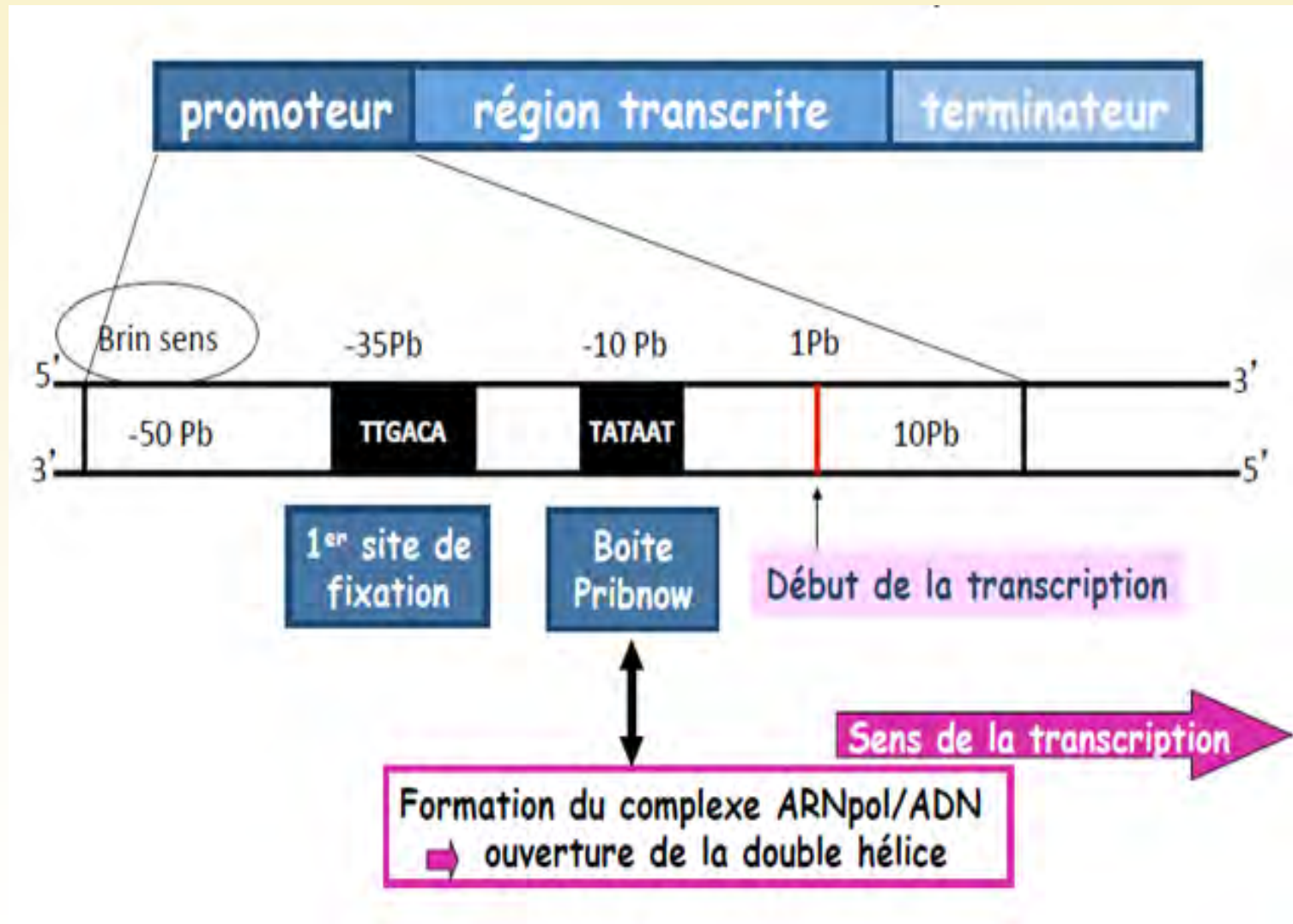
L'enzyme assemble le brin d'ARN
dans la direction 5' – 3' (comme
l'ADN polymérase)

a-L'ARN polymérase

- L'ARN polymérase est une protéine **ADN dépendante**
- **Multimérique** possédant 4 sous-unités **α α , β , β'** :
 - ✓ **β , β' : site catalytique – β :elle se lie au NTP substrat**
 - **β' : Elle se lie à l'ADN**
 - ✓ **α α : maintiennent le brin non transcrit à l'écart**
- Elle ne possède qu'une affinité générale non spécifique pour l'ADN
- L'ARNp se lie à une protéine **σ (sigma)**, chargée de la spécificité du reconnaissance du promoteur
- Elle est présente sous deux formes l'**enzyme-cœur** ($\alpha_2\beta\beta'$) et l'**holoenzyme** ($\alpha_2\beta\beta'\sigma$).
- Les ARN polymérases ne nécessitent pas d'amorce et ne possèdent pas d'activité exo-nucléasique ;
- L'ARN p possède une activité hélicase ;
- Chez E-coli, **une seule ARN-polymérase catalyse la synthèse de tous les ARN** de la cellule.

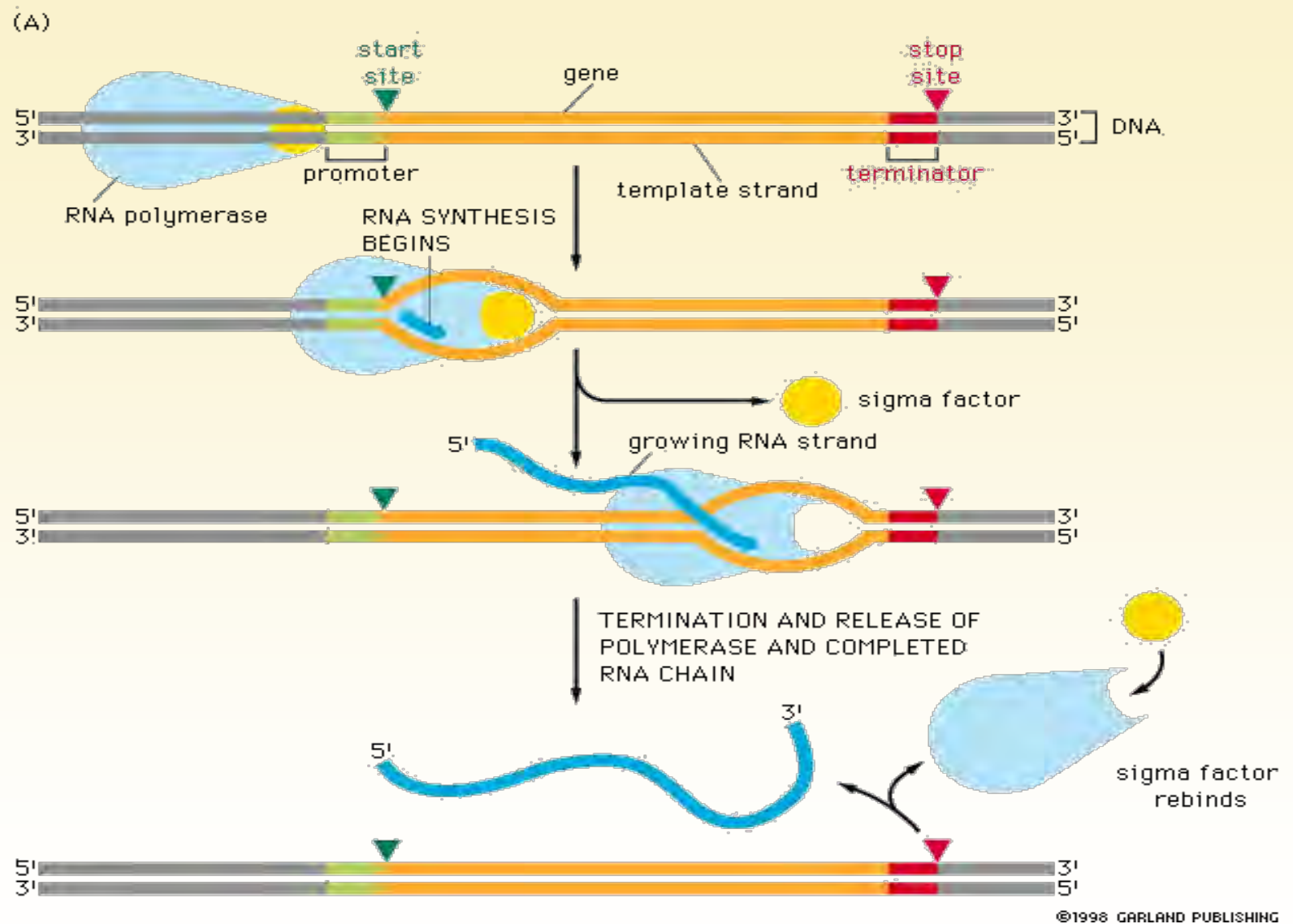
b- Le promoteur

- Situé dans la région régulatrice désignant le début de la transcription.
- Situé en amont du site d'initiation
- Il est constitué **de 2 séquences conservées appelées séquences consensus** :
 - ✓ **En -10** du site d'initiation on trouve la **TATA box = boîte de Pribnow** :
5' « TATAAT »3'
 - ✓ **En -35** du site d'initiation on trouve : **5'« TTGACA »3'**
- **C'est le facteur sigma σ qui se lie à ces deux séquences** . permet donc une reconnaissance spécifique du promoteur par l'ARN-polymérase après l'initiation faite, le facteur sigma se détache pour être recyclé et réutilisé pour d'autres initiations de gènes.
- Le promoteur agit sur la transcription du segment d'ADN qui lui est adjacent sur le même chromosome, on dit que le promoteur est actif en **« cis »**.



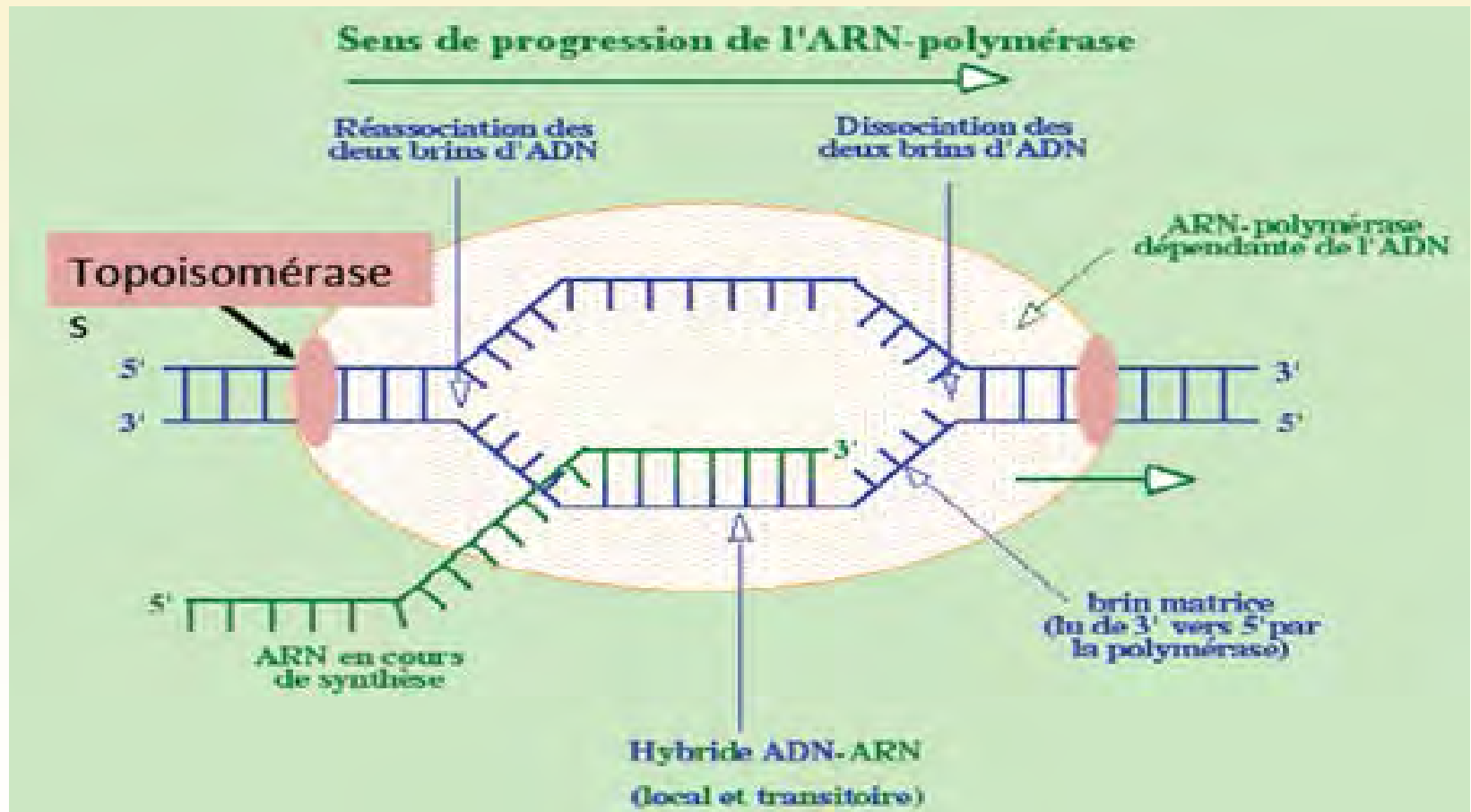
➤ Initiation se déroule comme suit :

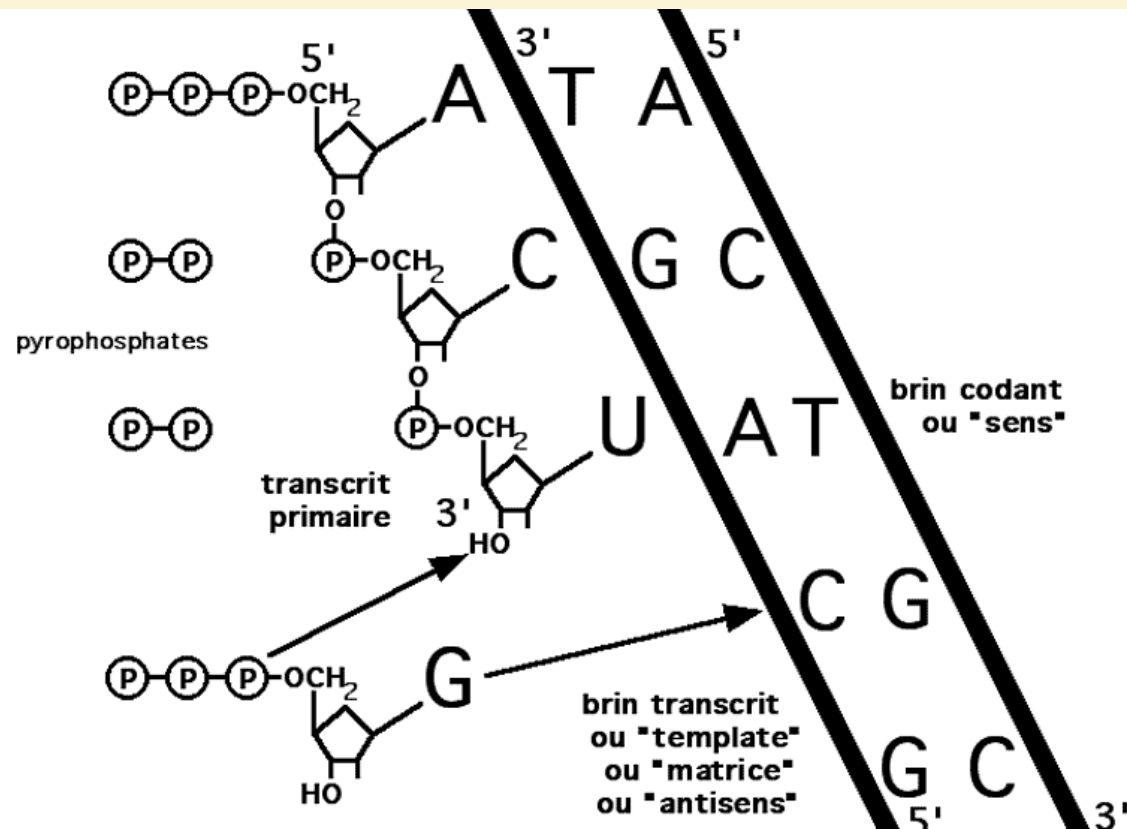
- L'initiation correspond à la synthèse de la première liaison phosphodiester réalisé par la sous-unité β qui correspond à la sous-unité catalytique de l'ARN-polymérase.
- L'interaction de cette sous-unité est inhibée par la **rifampicine** qui inhibe ainsi de manière irréversible la transcription de l'ADN, c'est le cas de la tuberculose. Une mutation dans la SU β induit l'apparition de souches bactériennes résistantes à la rifampicine.
- Le déroulement des premières étapes de la transcription est donc :
 - 1- Liaison non spécifique de l'holoenzyme: **C'est le facteur sigma σ qui se lie au deux séquences consensus**
 - 2- Formation d'un complexe fermé au niveau du promoteur
 - 3- Formation du complexe ouvert (déroulement sur 14 nucléotides)
 - 4- Mise en place du premier nucléotide (très souvent A ou G)
 - 5- Allongement de 4 à 5 nucléotides
 - 6- Détachement du facteur sigma, après la transcription des 4-5 premiers nucléotides.



2- Elongation

- L'élongation correspond au déplacement de la bulle de transcription le long de la molécule d'ADN.
- La région désappariée est alors de 70 paires de bases.
- Pendant la transcription, l'ARN forme un court appariement avec le brin matriciel de l'ADN formant une hélice hybride ADN-ARN sur une dizaine de paires de bases.
- L'élongation est inhibée par des aminosides ou aminoglycosides.
- Une topoisomérase = gyrase intervient en créant des supertours – qui absorbent les supertours+ formés lors de la transcription





3- Terminaison

a- Terminaison rho ρ - indépendante (2/3)

- La terminaison se fait lorsque l'ARN p arrive au niveau du **terminateur**.
- Le terminateur comprend:
 - ✓ Deux séquences spécifiques, la seconde étant la répétition inversée de la première (**palindrome**).
 - ✓ Suivies d'une série de paire de base TA.
- Ce palindrome entraîne une complémentarité de séquence au niveau de l'ARNm qui permet la mise en place d'une structure en épingle à cheveux qui déstabilise l'ARN-polymérase jusqu'à dissociation.

Palindrome

TCGGGCG.....CGCCCGAAAAAAAAAAAAA
AGCCCGC.....GCGGGCUUUUUUUUUUUUU

AGCCCGC.....GCGGGCTTTTTTTTTTTTTTTT

ARNp

TCGGGCG.....CGCCCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

UUUUUUUUUUUUUUUUUUUU

Épingle à cheveux

a- Terminaison rho ρ - dépendante 1/3

- Le **facteur rho ρ** est une hélicase ATP dépendante .
- Il se lie à l'ARN et déroule l'hétéroduplex ARN –ADN matrice dans la bulle de transcription.
- Libération de l'ARN ρ , ARN ,ADN .

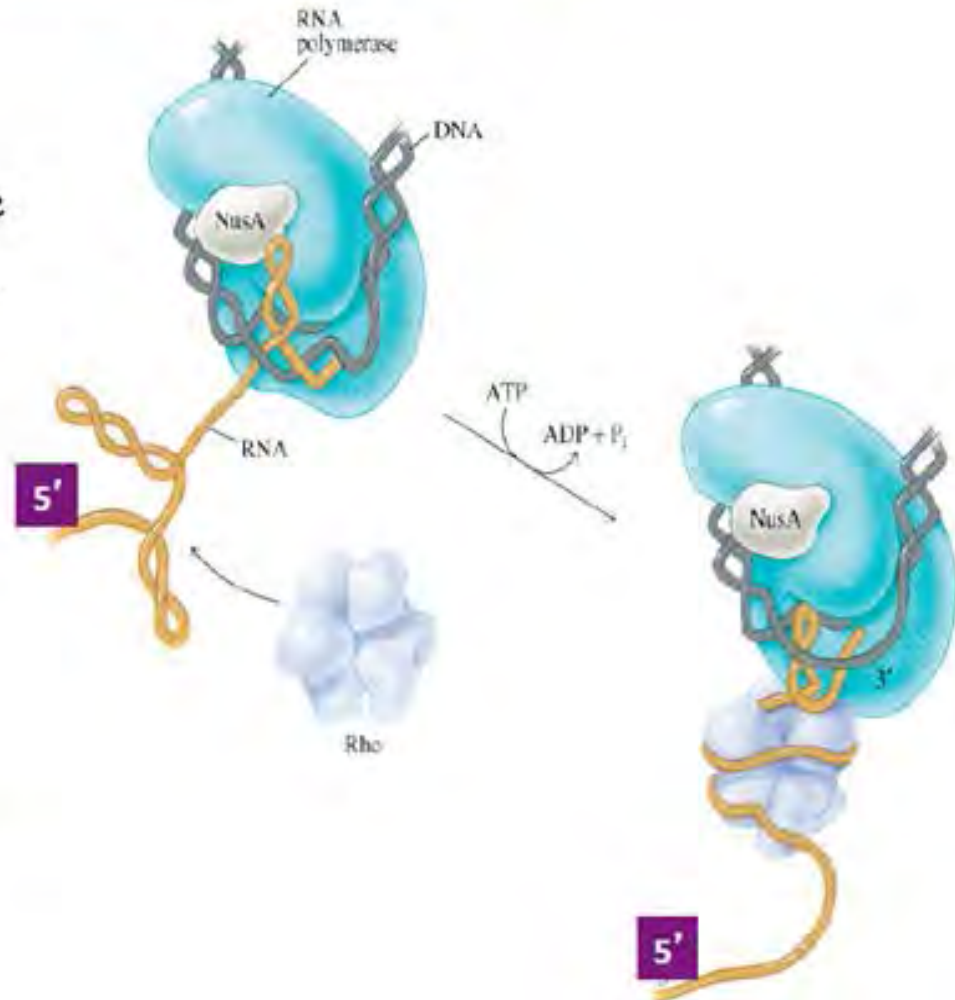
Terminaison rho-dépendante:

Facteur Rho:

- Hélicase ATP dépendante
- **Fixation** à l'extrémité 5' de l'ARNm, **migration** le long de l'ARN, localise le complexe pol-ARN et le **déroule**



Libération de l'ARN
nouvellement synthétisé



4-Maturation des transcrits primaires

- Le transcrit primaire code soit pour un produit, on parle d'**ARN monocistronique**, soit plusieurs produits, on parlera alors d'**ARN polycistronique** .
- Les ARN m pas de modification transcriptionnelle .
- Les ARNr et ARNt :
 - ✓ long transcrit primaire polysistronique .
 - ✓ Clivage par des endonucléase

V- Les mécanismes de transcription chez les eucaryotes

- Même principe que la transcription chez les procaryotes avec quelques différences :

1- Les ARN-polymérases eucaryotes

- Trois ARN-polymérases eucaryote ont été mis en évidence.
- Elles diffèrent par leur localisation dans le noyau, par la nature des ARN formés et de par leur sensibilité à des inhibiteurs tels que l' α -amanitine:
- ARN-polymérase I dans le nucléole pour les ARNr 5,8 ; 18 et 28 S, et est insensible à l' α -amanitine
- ARN-polymérase II dans le nucléoplasme pour les ARNm et est sensible à l' α -amanitine
- ARN-polymérase III dans le nucléoplasme pour les ARNt, ARNr 5 S et pour les petits ARN, elle est également sensible à l' α -amanitine mais à hautes doses.
- L' **α -amanitine** se fixe sur certaine sous-unité de l'ARN-polymérase et inhibe l'élongation de la transcription.
- L'**actinomycine D** inhibe la transcription eucaryote et procaryote en s'intercalant entre certaine base de l'ADN pendant l'élongation.

2-Promoteur minimum et régions régulatrices

- Les séquences consensus sont plus nombreuses que chez les procaryotes, on trouve :
- La **TATA box** (= **boîte de Hogness**) entre -30 et -25, elle est présente dans environ 80% des promoteurs.
- L'**INR box** à partir du +1 et présente dans environ 60% des promoteurs.
- La **GC box**
- La **CAAT box**
- Le promoteur eucaryote est une structure modulaire. La TATA box et à l'INR box forme le promoteur minimum au niveau duquel se fixe l'ARN-polymérase II via les facteurs généraux de transcription.
- On trouve en plus des séquences activatrices et amplificatrices jusqu'à -200 en amont du site d'initiation ; parmi elles on trouve la GC box et la CAAT box.
- Ces boîtes constituent les sites de fixation des facteurs de transcription et permettent ainsi la modulation de l'activité du promoteur minimum.
- Le terminateur au niveau de l'ARN est constitué de la séquence CPSF (AAUAAA) suivie par un site de poly-adénilation 20 nucléotides en aval,

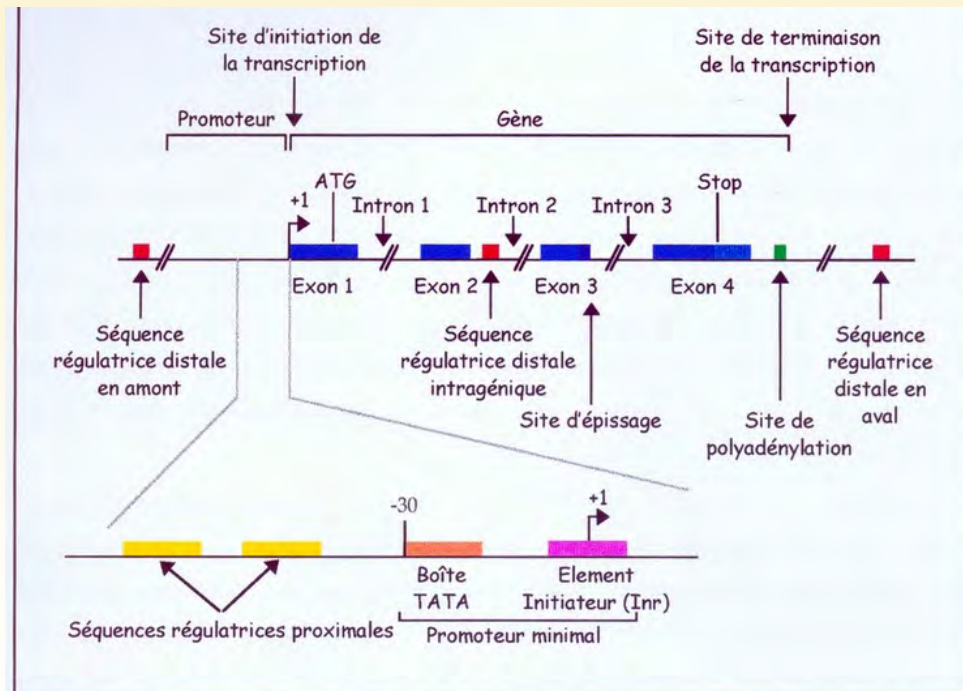
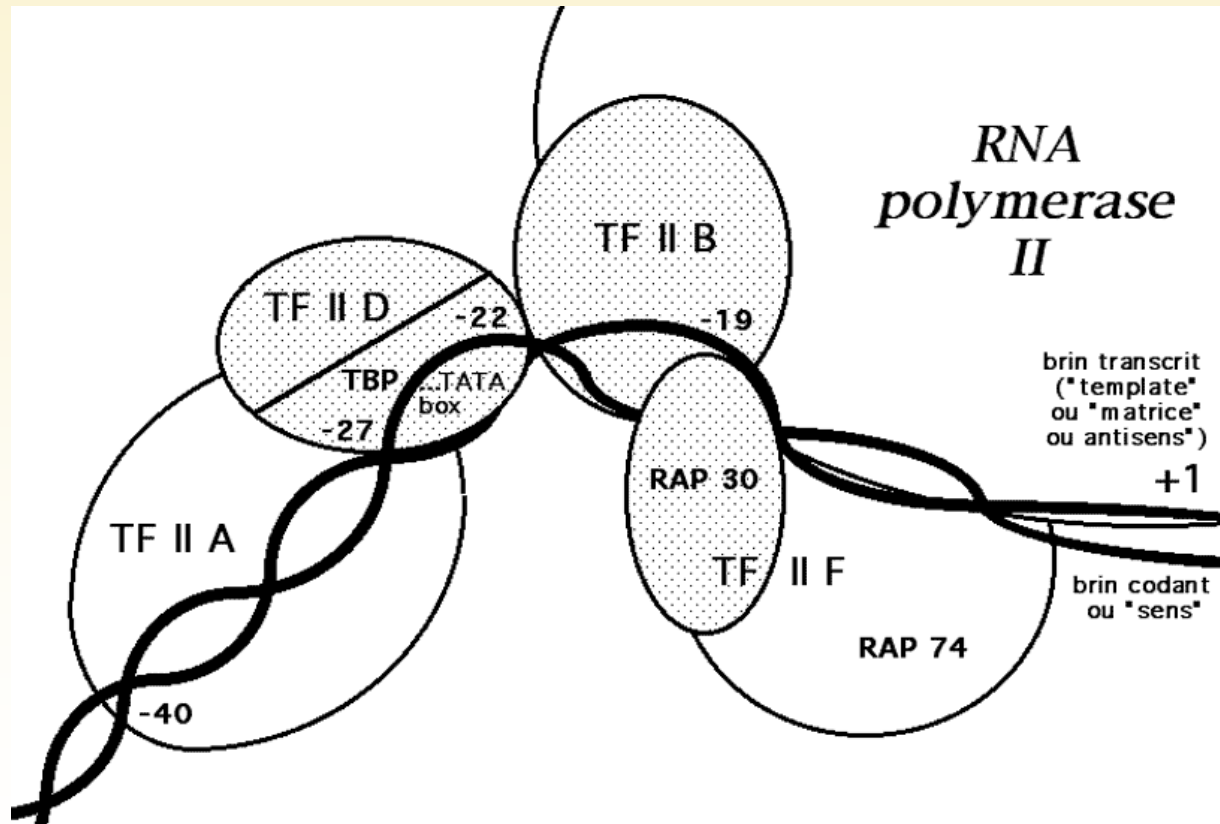


Figure 1 : Représentation schématique des différentes séquences d'ADN impliquées dans la régulation de la transcription (promoteur, séquences régulatrices proximales et distales) ou la maturation (sites d'épissage et de polyadénylation) des ARN. Les trinucléotides "ATG" et "Stop" codent pour l'initiation et l'arrêt de la traduction de la protéine codée par un gène, respectivement.

3- Complexe protéique nécessaire à la transcription

- L'ARN-polymérase II n'étant pas suffisante pour démarrer la transcription, elle nécessite d'autres protéines interagissant avec l'ADN du promoteur, appelées TFII (pour transcription factor II, facteurs de transcriptions interagissant avec l'ARN-polymérase II) :
- **TFII D** interagit avec l'ADN du promoteur et plus spécifiquement à la TATA box lorsqu'elle existe.
- **TFII A** interagit avec l'ADN en amont de la TATA box.
- **TFII B** interagit avec l'ADN en aval de la TATA box au niveau du site d'initiation.
- **TFII F** agit lors de l'élongation.
- **TFII H : Double activité enzymatique**
 - ✓ Une activité hélicase, une activité de réparation de l'ADN dans le système NER et qui permet l'ouverture de la double hélice de parts et d'autre du site d'initiation pour former la bulle transcriptionnelle
 - ✓ Une activité kinase qui sert à phosphoryler l'ARN-polymérase II au niveau de son domaine C-terminal (CTD, pour carboxy-terminal domain) nécessaire à l'activation de la transcription. En fin de transcription une phosphatase recyclera l'ARN p II en sa forme non phosphorylée « nouvelle pré-initiation ».
- L'extrémité CTD est formée par un enchaînement de sérine pouvant être phosphorylée.

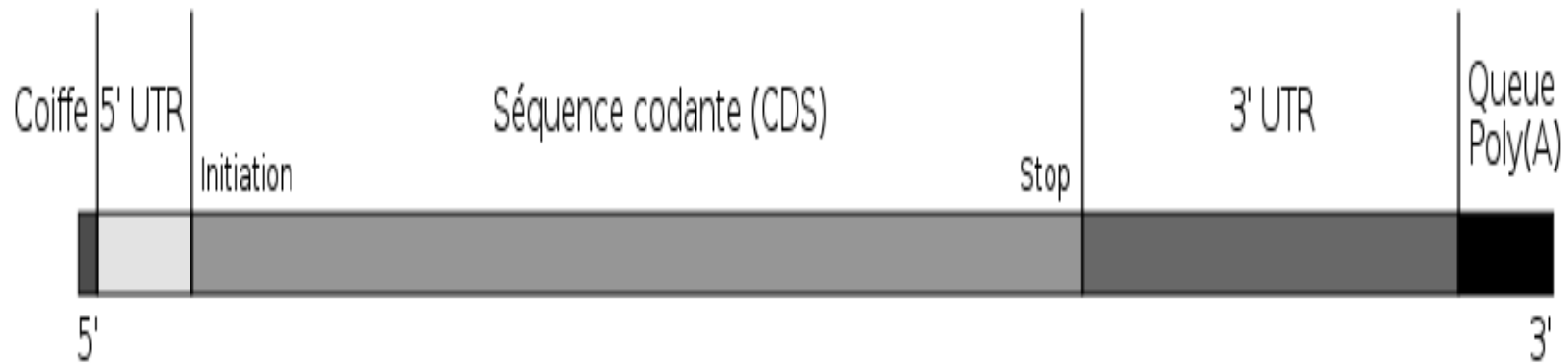
Initiation



4- Maturation des transcrits primaires

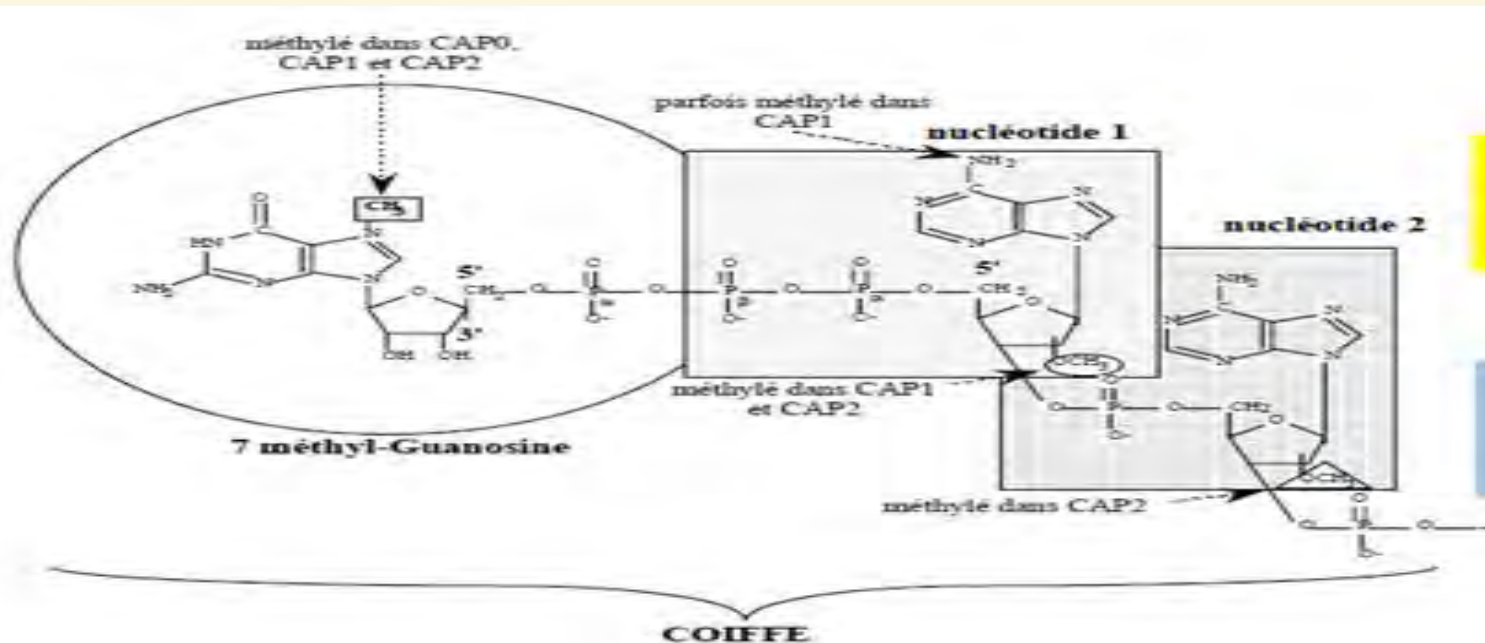
- La maturation des transcrits primaires à lieu dans le noyau de la cellule.
- On parle de **pré-ARNm*****, pré-ARNr et pré-ARNt.

4- Maturation des transcrits primaires



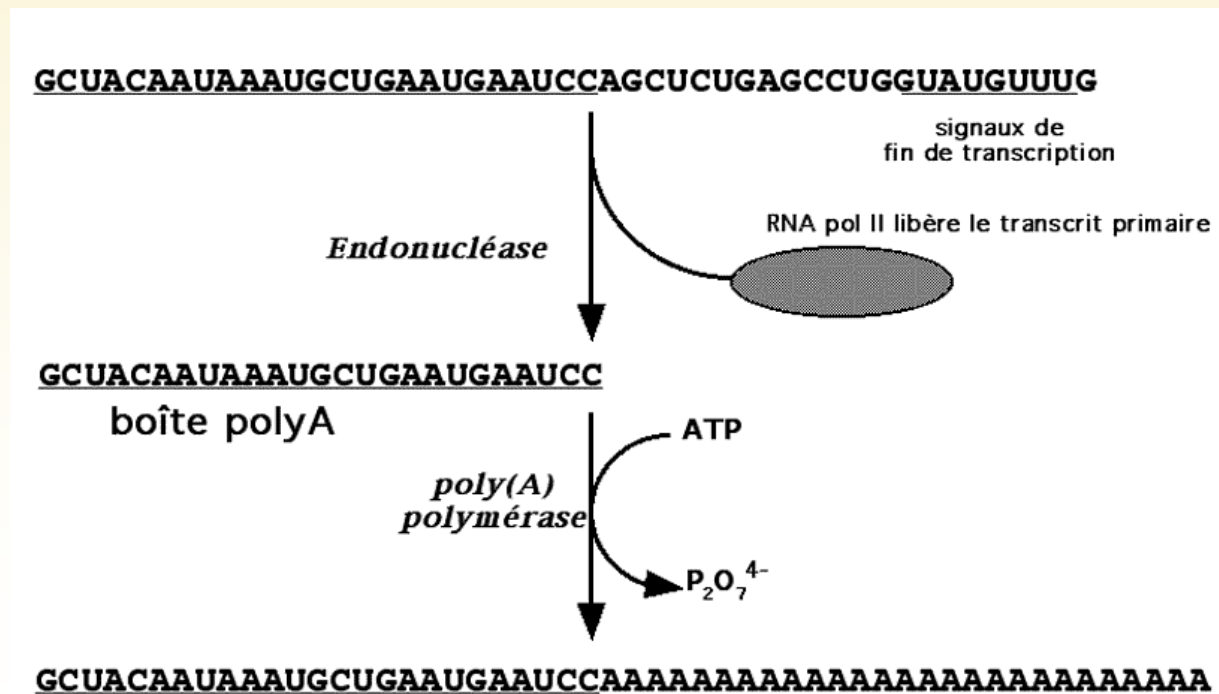
a) Addition de la coiffe en 5' (ou capping)

- L'extrémité 5' est coiffée par addition d'une guanine méthylée en 7
- La coiffe est ajoutée grâce à un complexe protéique appelé « Cap-Binding-Complex » qui possédant une activité triphosphatase, une activité guanylyl-transférase et une activité méthyl-transférase



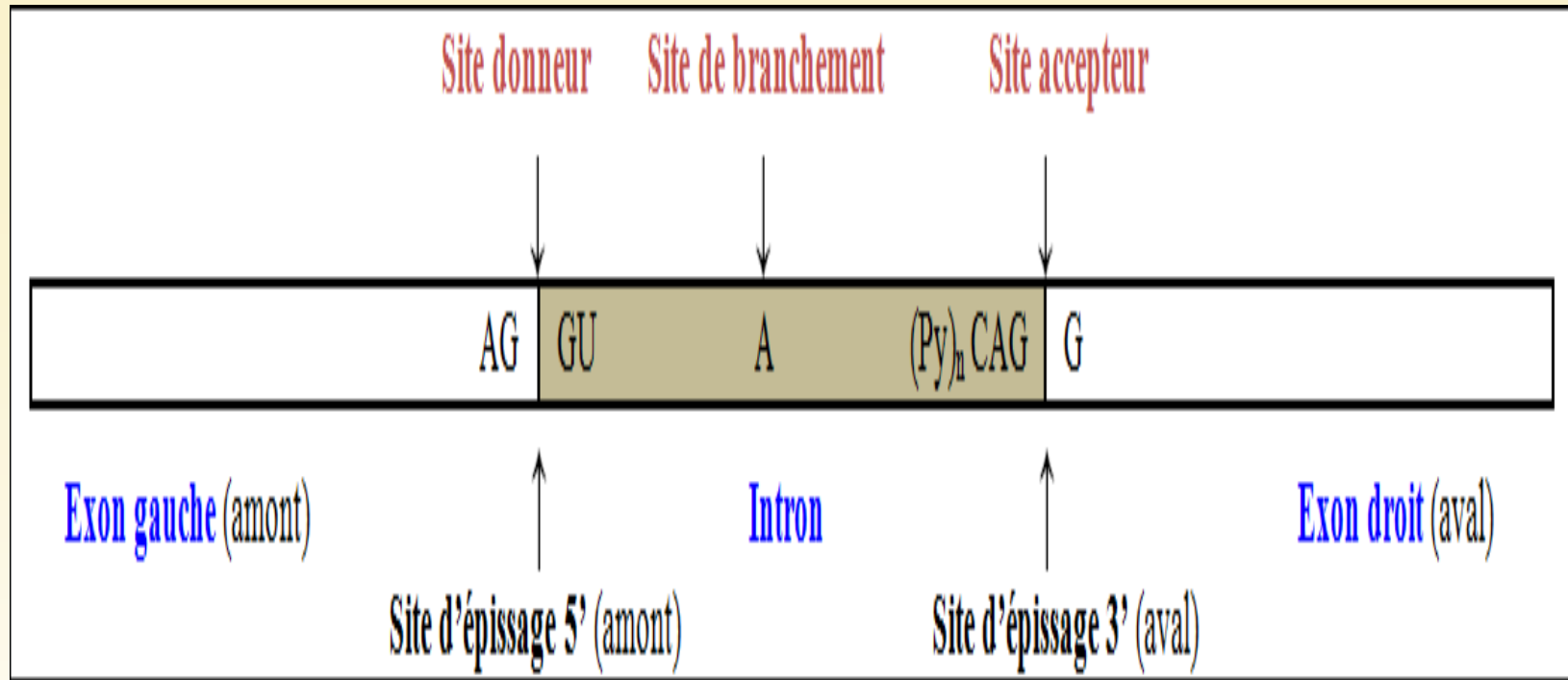
b) Poly-adénylation en 3' par la poly-A polymérase

- La poly-adénylation correspond à l'ajout de jusqu'à 200 adénines à l'extrémité 3' du transcrit primaire et ceci sans matrice par la **poly-A-polymérase**.



c) Excision des introns et épissage des exons (ou splicing)

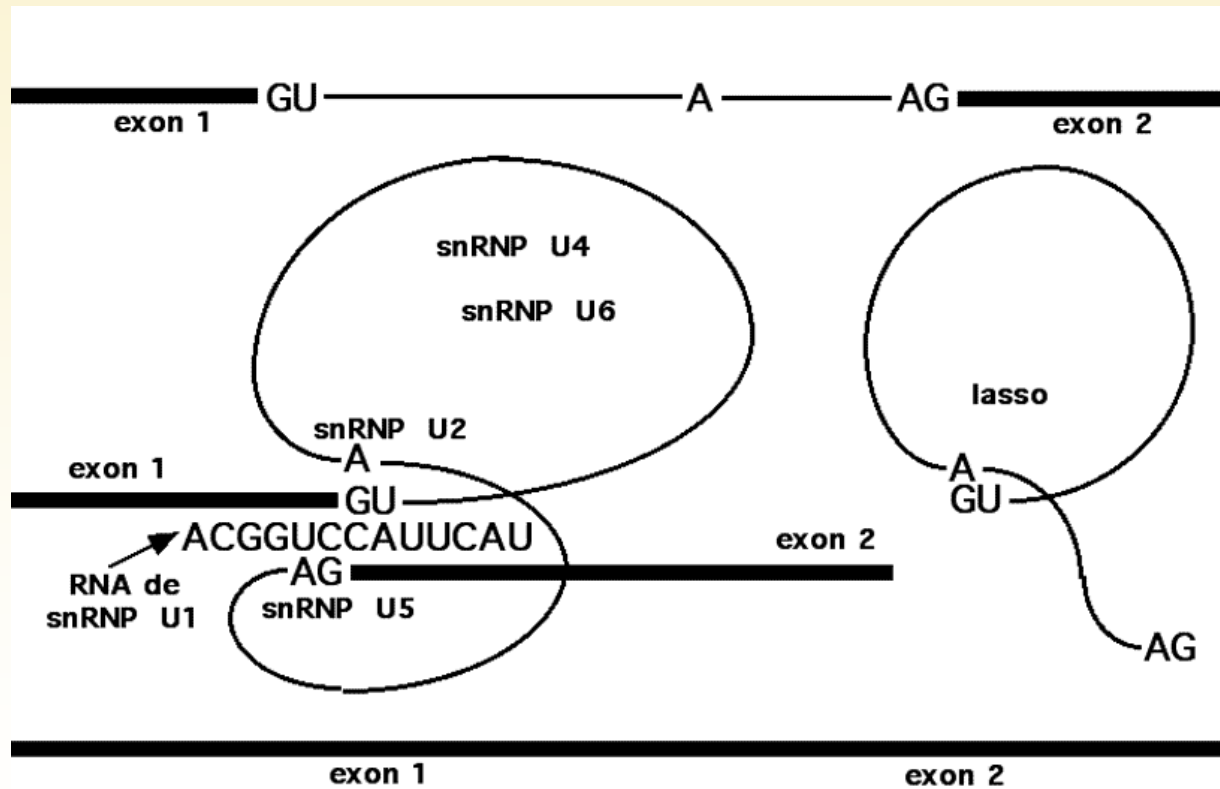
- Après l'addition de la coiffe et la poly-adénylation, le transcrit primaire est encore soumis à l'excision des introns et l'épissage des exons ; les introns sont ainsi éliminés. Ceci est possible par la présence de **site donneur d'épissage** (dinucléotide GU) à l'extrémité 5' des introns et de **site accepteur d'épissage** (dinucléotide CAG) à l'extrémité 3' des introns.

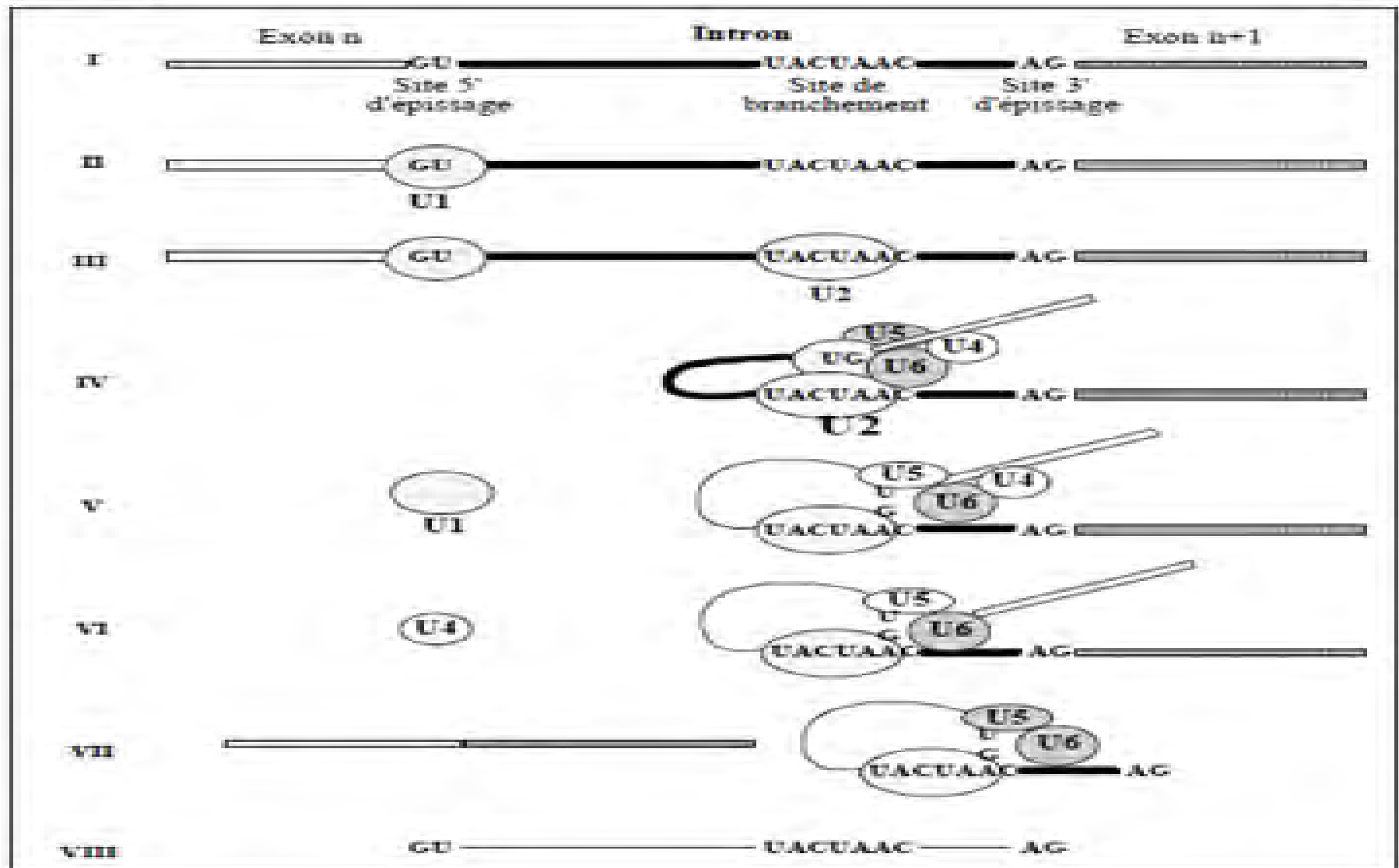


Un intron comporte 3 séquences consensus qui jouent un rôle clé lors de l'épissage :

- 2 séquences définissent les jonctions exon intron qui sont les sites d'épissage : GU à l'extrémité 5' de l'intron et AG à son extrémité 3'
- La 3^{ème} située de 20- 40 bases en amont de l'extrémité 3' de l'intron, est le site de branchement : elle contient toujours un A

- Les jonctions d'épissage sont reconnues par **les snRNPs (ou snurps pour *Small-Nuclear-Ribonucleo-protein-Particules*)**.
- Les snRNP correspondent à l'association de snRNA (snRNA U1, U2, U3, U4, U5, U6) et de protéines et l'ensemble des snRNPs s'appelle le **spliceosome**.
- Le snRNP U1 reconnaît le site donneur et le snRNP U2 reconnaît le site de branchement et le site accepteur.
- Le groupement 3'OH du premier exon peut ainsi réagir avec l'extrémité 5'phosphate du deuxième exon pour former une liaison phosphodiester et permettre la libération de l'intron qui sera dégradé.
-





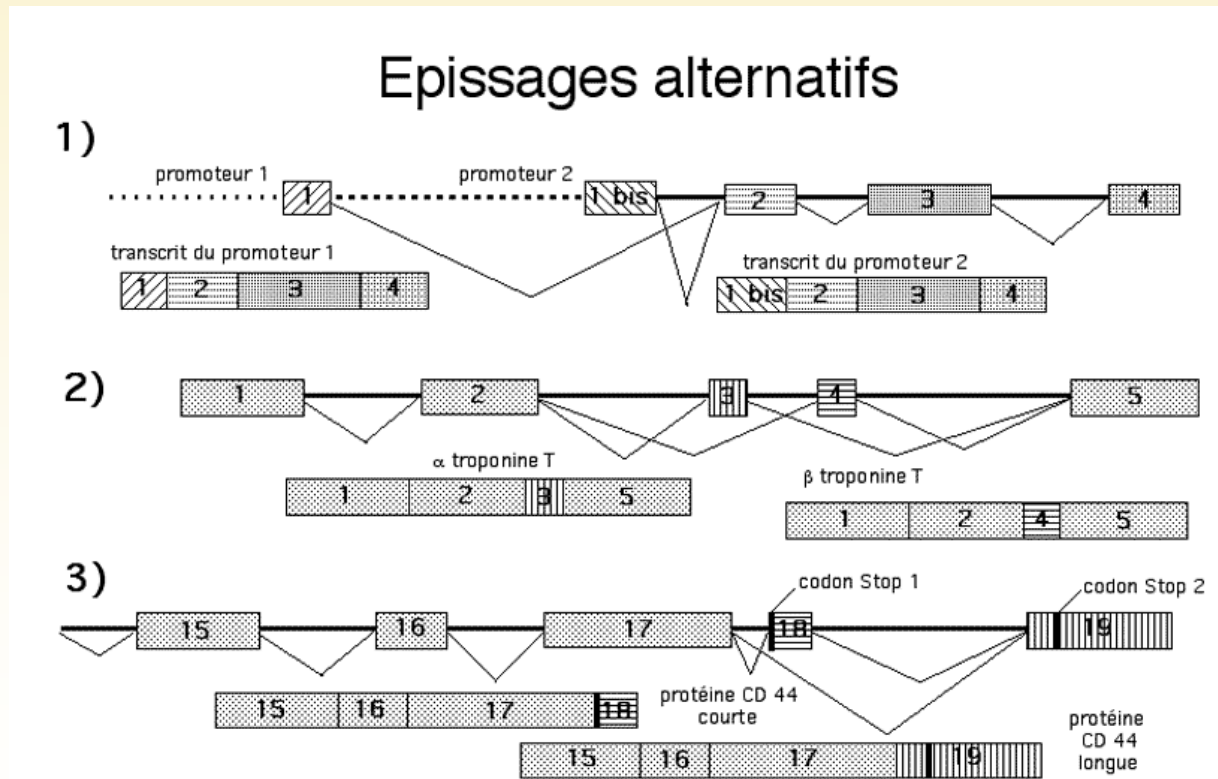
Remarque :

- *Il existe certains ARN qui possèdent des introns auto-catalytiques qui ne nécessitent ainsi aucune protéine, l'activité enzymatique est portée par l'ARN lui-même, on parle de **ribozymes**.*

d) L'épissage alternatif

- A partir d'un transcrit primaire on peut avoir deux ou plus ARNm matures qui seront à l'origine de la formation des protéines-isoformes.
- Pathologies liées à un épissage anormal suite à des mutations :
- On prendra pour exemple les **β -thalassémies** qui correspondent à des anémies héréditaires transmises sur le mode dominant dues à des anomalies dans la production de l'hémoglobine adulte. Certaines mutations induisent un épissage anormal du transcrit primaire (au niveau des sites donneurs, sites de branchement ou sites accepteurs).

d) L'épissage alternatif



F
I
N

